

УДК 616.1/4. ВАК 14.01.04, 14.01.21

Никитина А.К., Сараева Н.О.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЧЕЧНОЙ ФУНКЦИИ***ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск*

**Резюме.** В статье представлены эффективность лечения и выживаемость больных хроническим лимфолейкозом в зависимости от почечной функции. Все больные в зависимости от исходной почечной функции были разделены на 2 группы: без почечной недостаточности (СКФ более 60 мл/мин) и с почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин). Больные хроническим лимфолейкозом с почечной недостаточностью в момент диагностики заболевания хуже отвечали на лечение, чем больные без почечной недостаточности. Схемы лечения с флударабином в лечении больных хроническим лимфолейкозом были более эффективны, чем курсы химиотерапии без флударабина. Общая выживаемость у больных ХЛЛ без почечной недостаточности в момент диагностики заболевания была выше, чем у больных с почечной недостаточностью.

**Ключевые слова:** хронический лимфолейкоз, почечная недостаточность, эффективность лечения, выживаемость.

*A.K. Nikitina, N.O. Saraeva***THE EFFECTIVENESS OF THE TREATMENT AND SURVIVAL OF PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA, DEPENDING ON RENAL FUNCTION**

**Summary.** The paper presents the effectiveness of the treatment and survival of patients with chronic lymphocytic leukemia, depending on renal function. All patients depending on baseline renal function were divided into 2 groups: without renal failure (GFR > 60 ml/min) and with renal failure (GFR < 60 ml/min). Patients with chronic lymphocytic leukemia with renal insufficiency at the time of diagnosis is worse responded to treatment than patients without renal insufficiency at the time of diagnosis. A treatment regimen with fludarabine in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia were more effective than chemotherapy without fludarabine. Overall survival in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with chemotherapy with fludarabine was lower in the group of patients with renal insufficiency.

**Keywords:** chronic lymphocytic leukemia, kidney failure, efficacy of treatment, survival.

**Введение.** Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) занимает первое место среди гемобластозов и является наиболее распространенным видом лейкозов в странах Европы и Северной Америки, в которых на его долю приходится 30% всех лейкозов [3]. О частоте заболеваемости ХЛЛ в Российской Федерации говорить сложно, поскольку объективных статистических данных недостаточно. Приблизительно можно сказать, что в России ежегодно появляются 4,5 тыс. вновь заболевших ХЛЛ. Средний возраст большинства больных составляет 65-69 лет [4]. Менее 10% заболевают в возрасте моложе 40 лет [12]. Пожилые больные с отягощенным соматическим статусом составляют существенную часть от общего числа больных хроническим лимфолейкозом [5].

Химиотерапевтическое воздействие на опухолевый процесс остается основным методом лечения больных ХЛЛ, позволяющим увеличить продолжительность жизни больных [15]. Современные подходы к лечению ХЛЛ заключаются либо в получении частичной ремиссии без дальнейшей прогрессии у больных старше 60 лет, либо в достижении полной стойкой ремиссии у больных моложе 60 лет [11]. Высокоэффективным препаратом первой линии в лечении ХЛЛ является флударабин – пуриновый аналог, который обладает выраженным иммуносупрессивным действием; элиминация его осуществляется на 60 % почками [6,8]. Эффективность лечения определяется не только видом химиотерапии, но и состоянием внутренних органов [2]. Токсичность лечения является лимитирующим фактором, не позволяющим добиться успеха у пожилых больных ХЛЛ с наличием множества сопутствующих заболеваний [7]. Использование химиотерапевтических препаратов вызывает нагрузку на органы детоксикации, к которым относятся и почки. При наличии почечной недостаточности у

больных ХЛЛ возникает необходимость в редукции дозы химиопрепаратов, сокращении курсов химиотерапии и удлинении интервалов между ними [5], что может негативно влиять на эффективность лечения и выживаемость больных ХЛЛ.

В доступной литературе мы не нашли работ по изучению эффективности лечения и выживаемости больных ХЛЛ в зависимости от функционального состояния почек. В связи с этим **целью** нашего исследования явилась оценка эффективности лечения и выживаемости больных ХЛЛ в зависимости от почечной функции.

**Материалы и методы.** Обследовано 119 больных ХЛЛ, из которых мужчины составили 83 чел. (69,7%), женщины – 36 чел. (30,3%). Медиана возраста больных в момент диагностики заболевания составляла 64 (40-82) лет. Исследование было проведено в соответствии со стандартами Хельсинской декларации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека» (1975) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (2003) и одобрено Этическим комитетом ГБУЗ Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница. У больных ХЛЛ определялись клинические и лабораторные признаки: концентрация гемоглобина; содержание лейкоцитов в периферической крови и костном мозге; тромбоцитов в периферической крови; белка в сыворотке крови и моче; креатинина, мочевины в сыворотке крови; уровень экспрессии маркера CD38; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD, основываясь на концентрации креатинина сыворотки крови [16]. В зависимости от исходной почечной функции больные были разделены на две группы. Первую группу составили больные без почечной недостаточности со СКФ более 60 мл/мин. – 51 чел., вторую группу – с почечной недостаточностью со СКФ менее 60 мл/мин. – 68 чел. Все больные получили от 4 до 6 курсов химиотерапии (CF, RCF, лейкеран, COP, RCOP, CNOP). В первой группе больных курсы химиотерапии с использованием флударабина получали 30 чел. (58,8%), без флударабина – 21 чел. (41,2%), во второй группе – 22 чел. (32,4%) и 46 чел. (67,6%) соответственно.

Критериями включения в исследование являлось добровольное согласие больных ХЛЛ на исследование. Критериями исключения являлись: клиренс креатинина менее 30 мл/мин (противопоказание для назначения флударабина), аллергические реакции на препараты, используемые в лечении ХЛЛ, хронические соматические заболевания в стадии обострения.

Статистический анализ данных проводился с помощью программы Statistica, версия 6 с использованием непараметрических методов исследования. При анализе количественных данных определяли вид их распределения (нормальное или отличное от нормального) методом Шапиро-Уилка. Вычислялась медиана и интерквартильный интервал, для категориальных переменных – критерий  $\chi^2$ , для признаков (количественных переменных) – критерий Манна – Уитни. В случае двух зависимых совокупностей использовался W-критерий Уилкоксона. Для проверки гипотезы о связи двух качественных признаков использовался точный критерий Фишера. Для расчета выживаемости применяли моментальный метод (метод Каплана – Мейера). Рассчитывалась общая выживаемость – выживаемость от начала лечения до события: летальный исход от любой причины. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Из 119 больных ХЛЛ ответ на проводимое лечение наблюдался у 61 чел. (51,3%), отсутствие ответа – у 58 чел. (48,7%). Больные, имеющие частичную ремиссию, составили группу больных, ответивших на лечение. Больные со стабилизацией и прогрессированием заболевания – группу больных, не ответивших на лечение.

В таблице 1 представлены данные по эффективности лечения больных ХЛЛ в зависимости от исходного состояния почечной функции и вида химиотерапии.

Таблица 1

**Эффективность лечения больных ХЛЛ в зависимости  
от исходного состояния почечной функции и вида химиотерапии**

Ответ	1 группа n=51 (без почечной недостаточности)				2 группа n=68 (с почечной недостаточностью)			
	С флударабином		Без флударабина		С флударабином		Без флударабина	
	Абс. чел.	Отн. %	Абс. чел.	Отн.%	Абс. чел.	Отн.%	Абс. чел.	Отн.%
Есть ответ	25	83,3	13	61,9	14	63,6	9	19,6
Нет ответа	5	16,7	8	38,1	8	36,4	37	80,4
Всего	30	100	21	100	22	100	46	100

Как видно из таблицы 1, у больных первой группы без почечной недостаточности в момент диагностики заболевания при лечении флударабинсодержащими схемами химиотерапии ответ наблюдался чаще, чем у больных этой же группы, получающих лечение без флударабина (83,3% и 61,9% соответственно), что статистически значимо ( $p=0,03$ ). У больных второй группы с почечной недостаточностью отмечалась такая же закономерность: больные, получающие лечение флударабином, чаще отвечали на лечение, чем больные, лечение которых проводили без флударабина (63,6% и 19,6% соответственно), разница статистически значима ( $p=0,002$ ).

Сравнительный анализ эффективности лечения больных ХЛЛ, получавших схемы химиотерапии с использованием флударабина, но различавшихся по функциональному состоянию почек в момент диагностики заболевания показал, что у больных с почечной недостаточностью в момент диагностики заболевания при лечении флударабинсодержащими схемами ответ наблюдался реже, чем в группе больных без почечной недостаточности, получающих такое же лечение (63,6% и 83,3% соответственно), что статистически значимо ( $p=0,04$ ).

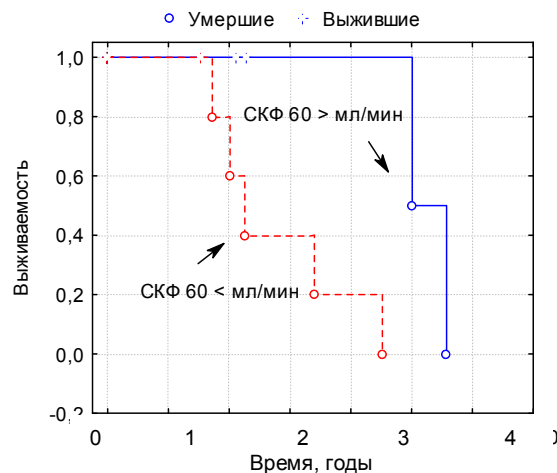
При использовании курсов химиотерапии без флударабина отсутствие ответа на проводимое лечение также чаще наблюдался у больных с почечной недостаточностью в момент диагностики заболевания по сравнению с больными, не имеющих почечную недостаточность (19,6% 61,9% соответственно;  $p=0,01$ ).

Таким образом, эффективность лечения зависит не только от вида химиотерапии, но и от функционального состоянием почек в момент диагностики заболевания.

При наличии почечной недостаточности у больных ХЛЛ независимо от вида химиотерапии (с использованием флударабином или без флударабина) ответ хуже, чем у больных без почечной недостаточности. По данным литературы, у больных ХЛЛ с нарушенной почечной функцией плохой ответ на лечение (в частности на флударабин) объясняется тем, что в данной группе чаще развивается нейтропения, при которой возникает необходимость в редукции доз препарата и, следовательно, снижается эффективность терапии [18].

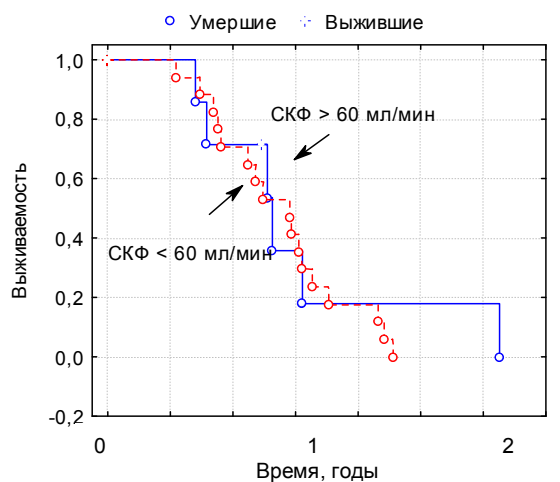
На общую выживаемость больных ХЛЛ оказывает влияние проводимое лечение. Известно, что при использовании флударабина общая выживаемость выше, чем при использовании схем лечения без флударабина [14]. Как видно на рисунке 1, при лечении флударабинсодержащими схемами химиотерапии у больных первой группы без почечной недостаточности в момент диагностики заболевания общая выживаемость составила 3 года, у больных второй группы с почечной недостаточностью – 1,7 лет, различия статистически значимы ( $p = 0,03$ ). Более низкая продолжительность жизни у больных ХЛЛ с почечной недостаточностью в момент диагностики заболевания на фоне флударабинсодержащих курсов химиотерапии объясняется дальнейшим прогрессированием почечной недостаточности и прогрессированием основного заболевания на фоне химиотерапии. Так, до начала лечения флударабином у больных с почечной недостаточностью в момент диагностики заболевания СКФ была 51,0 (46,5-56,5) мл/мин, после проведения флударабинсодержащих курсов химиотерапии отмечается статистически значимое снижение СКФ до 33,6 (32,4-38,0) мл/мин. ( $p=0,03$ ). Дальнейшее снижение СКФ на фоне проводимого лечения связано с токсическим воздействием на почки химиотерапевтических препаратов, в т.ч. флударабина [6]. При снижении СКФ возникала необходимость в удлинении интервала

лов между курсами химиотерапии, в смене набора используемых препаратов, что привело к прогрессированию заболевания и, в конечном итоге, к смерти больных ХЛЛ.



**Рис. 1.** Сравнение кривых общей выживаемости больных ХЛЛ без почечной недостаточности и с почечной недостаточностью в момент диагностики заболевания, получавших лечение флударабинсодержащими схемами химиотерапии.

При лечении схемами химиотерапии без использования флударабина (рис.2) общая выживаемость у больных ХЛЛ, независимо от почечной функции, была ниже, чем при лечении флударабином. Так в первой группе без почечной недостаточности в момент диагностики заболевания общая выживаемость при лечении без флударабина была 11 мес., с использованием флударабина 3 года ( $p=0,01$ ), у больных второй группы с почечной недостаточностью в момент диагностики заболевания – 8 мес. и 1,7 лет соответственно ( $p=0,02$ ). При лечении схемами химиотерапии, не содержащими флударабин, не отмечается дальнейшего прогрессирования почечной недостаточности у больных с исходной почечной дисфункцией. Так, СКФ у больных с почечной недостаточностью до лечения была 52,0 (48,2-57,0) мл/мин., после проведенного лечения – 46,8 (32,4-58,0) мл/мин. ( $p = 0,06$ ). Несмотря на то, что прогрессирования почечной недостаточности при лечении курсами химиотерапии без использования флударабина не отмечалось, смерть больных наступала от прогрессирования основного заболевания (у 12 чел. с сохраняющейся почечной недостаточностью и у 5 чел. с восстановленной почечной функцией (41,4% и 29,4% соответственно).



**Рис. 2.** Сравнение кривых общей выживаемости больных ХЛЛ без почечной недостаточности и с почечной недостаточностью в момент диагностики заболевания, получавших лечение без флударабина.

Известно, что наличие имеющейся почечной недостаточности может влиять на продолжительность жизни больных гемобластозами [1, 9]. Так, при множественной миеломе почечная недостаточность определяет неблагоприятный прогноз для жизни: выживаемость у больных с почечной недостаточностью была ниже, чем у больных без почечной недостаточности [10]. Установлена зависимость уровня креатинина в сыворотке крови более 177 мкмоль/л на выживаемость больных множественной миеломой [10]. У больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом также прослеживается зависимость выживаемости от почечной функции. Наличие почечной дисфункции при заболеваниях сердца вызывает развитие оксидантного стресса, эндотелиальной дисфункции и прогрессированию атерогенеза, развитию кардиоренального синдрома, который повышает летальность у данной группы больных [17]. Поражение почек при сахарном диабете связано с повреждением сосудов, что приводит к прогрессированию почечной недостаточности и представляет угрозу для жизни больных [13].

Таким образом, ответ на проводимое лечение с использованием флударабина был выше у больных ХЛЛ как с почечной недостаточностью, так и без нарушения функции почек в момент диагностики заболевания, по сравнению с пациентами, получающими лечение без флударабина. Однако независимо от вида химиотерапии, у больных с почечной недостаточностью в момент диагностики заболевания ответ на лечение был хуже, чем у больных без почечной недостаточности в момент диагностики заболевания.

Общая выживаемость больных ХЛЛ, имеющих почечную недостаточность в момент диагностики заболевания, была ниже, чем у больных без почечной недостаточности. При лечении флударабином эти различия были статистически значимы. При лечении курсами химиотерапии не содержащими флударабин, у больных, имеющих почечную недостаточность в момент диагностики заболевания, отмечалась тенденция к снижению общей выживаемости по сравнению с больными без почечной недостаточности.

#### Литература:

1. Абдулкадыров К.М. Основные механизмы развития почечной недостаточности и методы ее коррекции при множественной миеломе // Клиническая медицина. – 1992. – №9. – С. 57-60.
2. Бобылев С.А. Хронический лимфолейкоз у больных в возрасте до и после 60 лет. Геронтология и гериатрия: Материалы научной конференции сотрудников. Самарский областной клинический госпиталь ветеранов войны // Самара. – 1994. – С. 21-23.
3. Волкова М.А. Клиническая гематология: руководство для врачей. 2-е издание. М: ОАО издательство Медицина. – 2007. – 1120 с.
4. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. 4-е издание. М: Ньюдиамед – 2007. – 1275 с.
5. Ворожейкина Е.Г. Поражение почек при гемобластозах / Е.Г. Ворожейкина, В.Г. Савченко, В.А. Варшавский // Тер.архив. – 2005. – Т. 7 – С. 16-22.
6. Загоскина Т.П. Сравнительная оценка эффективности флударабинсодержащих режимов и иммунохимиотерапии при хроническом лимфолейкозе // Терапевтический архив. – 2010. – Том 82, №1. – С.35-39.
7. Козловская Л.В. Поражение почек при солидных опухолях / Л.В. Козловская, С.К. Туганбекова, Т.З. Сейсембеков // Нефрология и диализ. – 2002; 4(2). – С. 76-81.
8. Никитин Е.А. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического лимфолейкоза (версия 2012 г). Рекомендации по хроническому лимфолейкозу / Е.А. Никитин, М. Халлек, В.В. Байков // Современная онкология. – 2012. – №4. – С. 10-14.
9. Рехтина И.Г. Прогностические факторы при множественной миеломе, осложненной почечной недостаточностью / И.Г. Рехтина, Р.Б. Чавынчак // Тер. архив. – 2008. – №1. – С.84-86.
10. Сидорович Г.И. Анализ выживаемости больных множественной миеломой / Г.И. Сидорович, Р.Н. Смирнов, А.П. Серяков // Современные подходы к диагностике и лечению зло-

- качественных новообразований: Тезисы докладов научно-практической конференции - М. ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2000. – С. 258-259.
11. Современная лекарственная терапия и прогностические факторы при хроническом лимфолейкозе. Обзор литературы и собственные данные / Е.А. Стадник [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – Т.7, Прил.3. – С.41-52.
  12. Третьяк Н.М. Хронічна лімфоїдна лейкемія в гематологія / Н. М. Третьяк, Т.П. Перехрестенко. – К.: Зовнішня торгівля, 2005. – С.117-26.
  13. Факторы риска быстрого развития почечной недостаточности у больных с диабетической нефропатией / М.В. Шестакова [и др.] // Сахарный диабет. – 1999; (1). – С.35-38.
  14. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucile does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia / B. E. Eichorst [et al.] // Blood. – 2009. – № 114. – 3382-3391.
  15. Fischer K. Bendamustine combined with rituximab (BR) in first-line therapy of advanced CLL: A multicenter phase II trial of the German CLL Study Group (GCLLSG) / K. Fischer, P. Cramer, S. Stilgenbauer // Blood. – 2009. – 114. – № 89 (Abstr. 205).
  16. Levey A.S. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate / A.S. Levey, L.A. Stevens, C.H. Schmid // [Ann Intern Med.](#) – 2009. – May 5;150 (9). – P. 604-612.
  17. Ronco C. Cardiorenal Syndrome // Am Coll Cardiol. – 2008. – № 52. – С. 1527-1539.
  18. Tsimberidou A.M. Assessment of chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma by absolute lymphocyte counts in 2,126 patients: 20 years of experience at M.D. Anderson Cancer Cente. / A.M. Tsimberidou, S. Wen, S. O'Brien // Journal of Clinical Oncology. – 2007. – Vol 25, № 29. – P. 4648-4656